

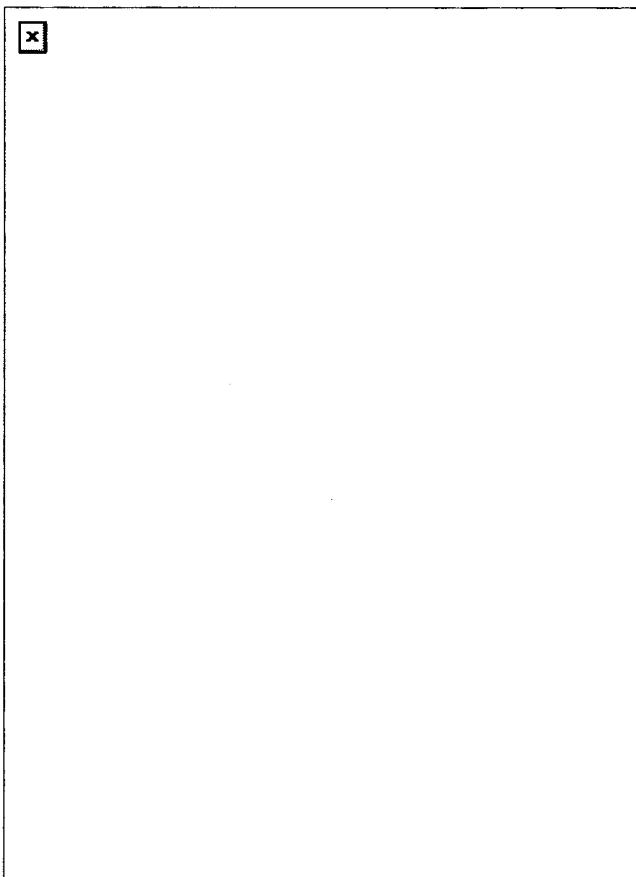
## EMULSIFIED COMPOSITION

**Patent number:** JP2000327557  
**Publication date:** 2000-11-28  
**Inventor:** SETO MASATO; FUKUDA YASUHIRO; TORIHARA MASAHIRO; TAMAI HIRONOBU  
**Applicant:** POLA CHEM IND INC;; KURARAY CO LTD  
**Classification:**  
- **international:** A61K7/48; A61K7/00; A61K31/00; A61K31/05; A61K47/10; A61K47/32  
- **European:**  
**Application number:** JP19990143152 19990524  
**Priority number(s):**

### Abstract of JP2000327557

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain an emulsified composition capable of ensuring more sufficient safety and formulation stability while enhancing pharmacodynamic effects of a resorcinol derivative in an emulsified composition such as a cosmetic or a skin medicine for external use comprising the resorcinol derivative such as 4-n-butylresorcinol.

**SOLUTION:** This emulsified composition is obtained by formulating an emulsified composition with an unsaturated higher alcohol ether of a polyhydric alcohol such as glycerol; a resorcinol derivative such as 4-n-butylresorcinol and/or its salt represented by the general formula and further preferably a polymer having an alkyl group such as an acrylic acid-alkyl methacrylate copolymer and/or its salt.



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-327557

(P2000-327557A)

(43)公開日 平成12年11月28日(2000.11.28)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコ-ト <sup>8</sup> (参考)
A 6 1 K 7/48		A 6 1 K 7/48	4 C 0 7 6
7/00		7/00	C 4 C 0 8 3
			J 4 C 2 0 6
			N 4 D 0 7 7
31/00	6 3 1	31/00	6 3 1 C 4 G 0 6 5
		審査請求 未請求 請求項の数 8 OL (全 14 頁)	最終頁に続く

(21)出願番号 特願平11-143152

(71)出願人 000113470

ポーラ化成工業株式会社

静岡県静岡市弥生町6番48号

(22)出願日 平成11年5月24日(1999.5.24)

(71)出願人 000001085

株式会社クラレ

岡山県倉敷市酒津1621番地

(72)発明者 濑戸 国人

神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1

ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内

(74)代理人 100089244

弁理士 遠山 勉 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 乳化組成物

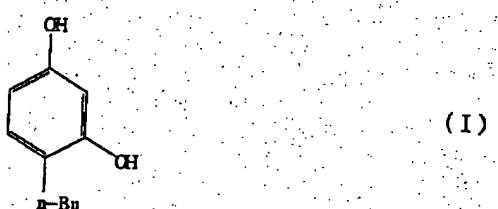
(57)【要約】

【課題】 4-n-ブチルレゾルシノール等のレゾルシノール誘導体を含有する化粧料や皮膚外用医薬品等の乳化組成物において、レゾルシノール誘導体の薬効を高めながら、さらに充分な安全性と製剤安定性が確保された乳化組成物を提供する。

【解決手段】 乳化組成物にグリセリン等の多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルと下記一般式

(I) に表される4-n-ブチルレゾルシノール及び/又はその塩等のレゾルシノール誘導体、更に好ましくはアクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体及び/又はその塩等のアルキル基を有する高分子を配合する。

【化1】



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルとレゾルシノール誘導体とを含有することを特徴とする、乳化組成物。

【請求項2】 多価アルコールが、グリセリンまたはジエチレングリコールであることを特徴とする、請求項1に記載の乳化組成物。

【請求項3】 不飽和高級アルコールがオレイルアルコールである、請求項1又は2に記載の乳化組成物。

【請求項4】 レゾルシノール誘導体が下記式(I)に表される4-n-ブチルレゾルシノール及び/又はその塩であることを特徴とする、請求項1~3の何れか一項に記載の乳化組成物。

## 【化1】



【請求項5】 更に、アルキル基を有する高分子を含有することを特徴とする、請求項1~4の何れか一項に記載の乳化組成物。

【請求項6】 アルキル基を有する高分子が、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体及び/又はその塩であることを特徴とする、請求項1~5の何れか一項に記載の乳化組成物。

【請求項7】 非イオン界面活性剤を含有しないことを特徴とする、請求項1~6の何れか一項に記載の乳化組成物。

【請求項8】 化粧料であることを特徴とする、請求項1~7の何れか一項に記載の乳化組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はレゾルシノール誘導体を含有する乳化組成物に関し、詳しくは、十分な安全性や製剤安定性を有するとともに、レゾルシノール誘導体の薬効が高められた乳化組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】レゾルシノール誘導体は、メラニン産生抑制作用や抗菌作用を有しており、且つ、安全性に優れるため、化粧料や皮膚外用医薬などの皮膚外用剤の有効成分として有用である。そこで、レゾルシノール誘導体のかかる作用を高めるため、その好適な製剤化が望まれていた。つまり、皮膚は、生体と外界とを隔てる防護壁であり、この為、化学物質等の透過が著しく抑制されていることから、上記レゾルシノール誘導体の透過を促進する様な製剤化が望まれていた。しかし、レゾルシノール誘導体等の化学物質などの透過をただ単に促進させる

ことは、時として、製剤化上、系の安定化に使用している非イオン界面活性剤界面活性などの経皮吸収をも促進してしまい、これが刺激発現等の原因となる場合があり、これら好ましくない現象の発現を回避する対策も望まれていた。特に、非イオン界面活性剤を含有しない製剤で、しかも充分な安定性を有する製剤の開発が望まれていた。取り分け、低粘度の(粘度8000 c. s.

(5°Cの条件下)以下の)乳液剤形では、非イオン界面活性剤等を配合せずに系を安定性に優れたものにするような剤形設計が難しく、この様な剤形設計を行うための技術が望まれていた。

【0003】一方、多価アルコールの高級アルコールエーテルは、系の安定化補助や感触改良の目的で化粧料等の乳化組成物などに使用されていた。しかしながら、レゾルシノール誘導体と上記多価アルコールの高級アルコールエーテルを組み合わせて用いることにより、レゾルシノール誘導体の効果が高められることも、これらの組合せが非イオン界面活性剤の存在しない乳化系で使用され得ることも知られていなかった。さらに、かかる多価アルコールの高級アルコールエーテルをアルキル基を有する高分子とともに乳化組成物に含有させることも、さらにはその様な乳化組成物が優れた安定性と物性とを有していることも全く知られていなかった。また、多くの場合、この様な安定な乳化組成物の粘度がさほど高くなことも知られていなかった。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、この様な状況下でされたものであり、4-n-ブチルレゾルシノール等のレゾルシノール誘導体を含有する化粧料や皮膚外用医薬品等の乳化組成物において、レゾルシノール誘導体の薬効を高めながら、さらに充分な安全性と製剤安定性が確保された乳化組成物を提供することを課題とする。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために、レゾルシノール誘導体を含有する化粧料や皮膚外用医薬品等の乳化組成物において、レゾルシノール誘導体の薬効を高めるとともに、界面活性剤などの経皮吸収の心配がなく、かつ充分な安定性を有する製剤、好ましくは、非イオン界面活性剤を含有しない製剤を求めて、鋭意研究努力を重ねた結果、乳化組成物にレゾルシノール誘導体とともに多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルと、さらに好ましくはアルキル基を有する高分子とを配合することにより、上記特性を有するレゾルシノール誘導体配合の乳化組成物が得られることを見出し、本発明を完成させるに至った。

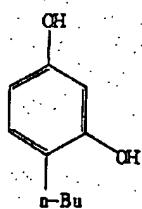
【0006】すなわち本発明は、多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルとレゾルシノール誘導体とを含有することを特徴とする、乳化組成物である。本発明の乳化組成物に用いる多価アルコールの不飽和高級アル

コールエーテルにおける多価アルコールとして、好ましくはグリセリン、ジエチレングリコール等が挙げられ、不飽和高級アルコールとして、好ましくはオレイルアルコール等が挙げられる。

【0007】また、本発明の乳化組成物が含有するレゾルシノール誘導体として、好ましくは、下記式(I)に表される4-n-ブチルレゾルシノール及び/又はその塩が挙げられる。

【0008】

【化2】



(I)

【0009】本発明の乳化組成物においては、上記多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルとレゾルシノール誘導体に加えて更に、アルキル基を有する高分子を含有することが好ましい。本発明の乳化組成物に用いる前記アルキル基を有する高分子として、具体的には、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体及び/又はその塩が挙げられる。

【0010】また、本発明の乳化組成物としては、非イオン界面活性剤を配合せずに製剤化された乳化組成物が好ましい。さらに、本発明の乳化組成物は、好適には、化粧料として用いられる。

【0011】

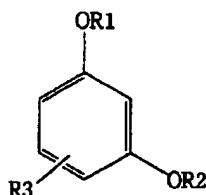
【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態を説明する。

【0012】(1) 本発明の乳化組成物の必須成分であるレゾルシノール誘導体

本発明の乳化組成物では、レゾルシノール誘導体を必須成分とする。本発明で言うレゾルシノール誘導体とは、下記一般式(II)に表される、1, 3-ジヒドロキシフェノール誘導体及び/又は生理的に許容されるこれらの塩を意味する。

【0013】

【化3】



(II)

【0014】(但し、式中R1、R2はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1~4のアシル基、炭素数1~4のアルキル基、メシル基又はトシル基を表し、R3はアルキル基又は水素原子を表す。)

【0015】本発明に用いる上記レゾルシノール誘導体として、好適には、上記一般式(II)におけるR1、R2がともに水素原子であって、R3がアルキル基であるアルキルレゾルシノール及び/又は生理的に許容されるこれらの塩が挙げられる。ここで、該アルキル基としては、炭素数4~7程度の直鎖、分岐又は環状構造を含むアルキル基が好ましく挙げられ、より好ましくはノルマルブチル基が挙げられる。また、該アルキル基の結合部位としては2位または4位が好ましい。つまり、これらのアルキル基としては、2位または4位に結合したノルマルブチル基がより好ましく、4位に結合したノルマルブチル基が特に好ましい。即ち、本発明に用いるレゾルシノール誘導体のうちでも特に好ましいものは、上記式(I)に構造を示す4-n-ブチルレゾルシノール及び/又はその塩である。

【0016】本発明に用いるレゾルシノール誘導体のうち、上記一般式(II)で表される1, 3-ジヒドロキシフェノール誘導体は、レゾルシノールを出発物質として、その1、3位の炭素に結合する水酸基の水素や1、3位以外の炭素に結合する水素を上記アシル基、アルキル基、メシル基、トシル基等に置換する反応を通常の方法により行うことで得られるものである。また、これら誘導体のうちでも本発明に好適に用いられるアルキルレゾルシノールの製法は、例えば、特開平2-49715号公報等に記載されているので、これらを参照することも可能である。すなわち、アルキルレゾルシノールは、例えば、飽和のカルボン酸とレゾルシノールを塩化亜鉛の存在下で縮合させた後、該縮合物を亜鉛アマルガム/塩酸で還元する方法(Lille.J.Bitter, LA. Peiner. V, Tr. Nauch - Iasled. Inst. slantsev 1969, No 18, 127参照)、または、レゾルシノールと対応するアルキルアルコールとをアルミナ触媒を使用して200~400°Cの高温下で反応させる方法(英国特許第1, 581, 428号明細書参照)等によって容易に得ができる。

【0017】また、上記塩としては、生理的に許容されるものであれば特段の限定無く使用することが出来、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエタノールアミン塩やトリエチルアミン塩などの有機アミン塩、リジン塩やアルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等が好適に例示できる。これらの内でも、本発明においては、アルカリ金属塩がより好ましく、中でもカリウム塩が特に好ましい。

【0018】本発明に用いる上記レゾルシノール誘導体は、優れたメラニン産生抑制作用、抗菌作用などの生理活性作用を有している。本発明の乳化組成物に於いて、レゾルシノール誘導体が前記生理活性作用を十分に発揮しながらかつ製剤化においても好ましい含有量は、組成物全量に対して0.01~10重量%であり、更に好ま

しくは0.05～5重量%である。

【0019】(2) 本発明の乳化組成物の必須成分である多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテル 本発明の乳化組成物は、多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルを必須成分として含有する。ここで、前記エーテルを構成するのに用いることの出来る多価アルコールとして、好ましくは炭素数2～5の多価アルコールが挙げられ、この様な多価アルコールとして具体的には、エチレングリコール、グリセリン、ベンチルグリコール、ネオペンチルグリコール、エリスリトール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブタジオール、ジプロピレングリコール等が好ましく例示でき、より好ましくは、グリセリン、ジエチレングリコール等が例示でき、中でもグリセリンが特に好ましい。

【0020】又、エーテルを構成する他方の要素である、不飽和高級アルコールとしては、炭素数4～24のものが好ましく、更に好ましくは炭素数12～24のものである。具体的には、ブテノール、ペンテノール、プロパルギルアルコール、オクテノール、デセノール、ドデセノール、オレイルアルコール等が好ましく例示でき、中でもオレイルアルコールが特に好ましい。

【0021】又、多価アルコールに於いては、同一分子内の全ての水酸基がエーテル化されても良いし、一部がエーテル化されていても良い。好ましいものは、分子内に水酸基を残したエーテルである。従って、好ましい該エーテルを例示するならば、エチレングリコールモノオレイルエーテル、ジエチレングリコールモノオレイルエーテル、グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテル、グリセリン- $\beta$ -モノオレイルエーテル、グリセリン- $\alpha$ 、 $\beta$ -ジオレイルエーテル、グリセリン- $\alpha$ 、 $\alpha$ -ジオレイルエーテル、ネオペンチルグリコールモノオレイルエーテル等が例示でき、これらの中でも、ジエチレングリコールモノオレイルエーテル、グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテル、グリセリン- $\beta$ -モノオレイルエーテル、グリセリン- $\alpha$ 、 $\beta$ -ジオレイルエーテル、グリセリン- $\alpha$ 、 $\alpha$ -ジオレイルエーテルが更に好ましく、グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテル、グリセリン- $\beta$ -モノオレイルエーテルが特に好ましい。

【0022】本発明においては、この様な多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルを上記レゾルシノール誘導体と組み合わせて乳化組成物に含有させることにより、レゾルシノール誘導体の有する効果を高めることを可能としたものである。さらに、これら多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルは、上記レゾルシノール誘導体の効果を高める作用を有するのみならず、乳化組成物の系を安定化する作用を有する。

【0023】本発明の乳化組成物に於ける該エーテルの好ましい含有量は、乳化組成物全量に対して0.01～5重量%であり、更に好ましくは0.1～3重量%であ

る。上記エーテルの含有量について上記範囲が好ましい理由は、多すぎると乳化組成物の系の粘度が高くなりすぎる場合があり、少なすぎると系の安定化の効果が得られない場合があるからである。

【0024】(3) 本発明の乳化組成物の好適な任意成分であるアルキル基を有する高分子 本発明の乳化組成物は、アルキル基を有する高分子を好適な任意成分として含有する。上記レゾルシノール誘導体と多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルの組合せに於いて、該高分子を用いて乳化することにより、化粧料の離脱を抑制し、作用時間を長くさせることが出来る。さらに、該高分子を用いることによりレゾルシノール誘導体の生理活性作用をより高めることも可能である。

【0025】本発明に用いるアルキル基を有する高分子として、具体的には、アクリル酸及びそのアルキルエステル、アルキルアミド、メタクリル酸及びそのアルキルエステル、アルキルアミド、アシル化ビニルアルコール及びそのアルキルエーテル、スチレン、 $\alpha$ -アルキルスチレンから選ばれる1種乃至は2種以上を構成モノマーとする、重合体及び/又は共重合体が好ましく例示できる。さらに、本発明に用いるアルキル基を有する高分子としては、前記重合体、共重合体の生理的に許容される塩を例示できる。また、これらの中でも、本発明に用いるアルキル基を有する高分子として好ましくは、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体及び/又はその塩が例示できる。

【0026】上記アルキル基を有する高分子のアルキル基としては、長鎖長であることが好ましく、具体的には、炭素数8～34のアルキル基が例示でき、より好ましくは炭素数10～32のアルキル基が例示できる。本発明に用いるアルキル基を有する高分子は、例えば、上記例示したモノマーから選ばれる1種乃至は2種以上を原料として用い、前記選択された原料モノマーが通常重合されるのと同様の方法でこれを重合させることにより製造することができる。より具体的には、本発明に好ましく用いられるアクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体を製造する場合には、常法に従ってメタクリル酸を塩化チオニルなどでクロリドに変換した後、アルカリ存在下アルコールやアルキルアミン等と反応させてメタクリル酸アルキルを作製し、これをアクリル酸と共に重合させて得ることが可能である。

【0027】また、本発明に用いる上記高分子の多くは既に市販されているものもあるので、これらを本発明に利用することも可能である。この様な市販品の内、好ましいものとして、グッドリッチ社より、ペムレンTR-1やペムレンTR-2の商品名で販売されているアクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体（アルキル基の炭素数10～30）及び/又はその塩を挙げることができる。

【0028】ここで上記塩としては、生理的に許容されるものであれば何れも使用可能であり、例えば、ナトリウム塩やカリウム塩の様なアルカリ金属塩、カルシウム塩やマグネシウム塩の様なアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩やトリエタノールアミン塩等の有機アミン塩、リジン塩やアルギニン塩などの塩基性アミノ酸塩等が好ましく例示できる。これらの内、最も好ましいものは、アルカリ金属塩である。

【0029】本発明の乳化組成物に於ける、これらアルキル基を有する高分子の好ましい含有量は、乳化組成物全量に対して0.01～2重量%であり、更に好ましくは0.05～1重量%である。上記アルキル基を有する高分子の含有量について上記範囲が好ましい理由は、多すぎると増粘し過ぎてしまう場合があり、少なすぎると安定化作用が得られない場合があるからである。

#### 【0030】(4) 本発明の乳化組成物

本発明の乳化組成物は、上記レゾルシノール誘導体と多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルとを含有することを特徴とし、好ましくは、更に、アルキル基を有する高分子を含有するものである。本発明においては、乳化組成物を上記組成とすることによりレゾルシノール誘導体の有する生理活性効果が高められるばかりでなく、界面活性剤などの吸収されるのに好ましくない成分が過度に経皮吸収される心配がなく安全であり、かつ充分な製剤安定性を有する乳化製剤とすることができる。

【0031】本発明の乳化組成物は、乳化系であれば特に制限なく何れの組成物にも適用可能である。具体的には、乳液、クリーム等の剤形で、化粧料や皮膚外用医薬品等の分野に適用されるが、本発明の好ましい適用分野は化粧料である。

【0032】本発明の乳化組成物に於いては、上記必須成分であるレゾルシノール誘導体と多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテル、好適な任意成分であるアルキル基を有する高分子以外に、化粧料や皮膚外用医薬品など本発明の乳化組成物が適用される分野の乳化組成物で通常使用される基剤成分、すなわち、水性成分、油性成分、乳化剤等のうち、上記成分との組み合わせにおいて乳化組成物を形成するのに必要な成分をさらに含有する。乳化組成物を形成するのに必要な基剤成分の種類や組成は、各種用途や乳化剤形に合わせて適宜選択されるものであり、これらを適宜選択することは当業者において一般に行われている事項である。

【0033】また、上記基剤成分として具体的には、水性成分として水等が、油性成分として、ワセリンやマイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、ホホバ油やダイロウ等のエステル類、牛脂、オリーブ油等のトリグリセライド類、セタノール、オレイルアルコール等の高級アルコール類、ステアリン酸、オレイン酸等の脂肪酸、グリセリンや1,3-ブタンジオール等の多価アル

コール類等が、乳化剤として、各種界面活性剤等が挙げられる。

【0034】さらに、本発明の乳化組成物が皮膚外用医薬品であれば、通常、抗真菌剤、抗炎症剤、ステロイド、抗搔痒剤、抗生物質等の有効成分を含有する。本発明の乳化組成物においては、上記成分以外に通常化粧料や皮膚外用医薬品に配合される任意成分、例えば、エタノール、カーボボール等の増粘剤、防腐剤、紫外線吸収剤、抗酸化剤、色素、粉体類、さらには各種薬効成分等を配合することが可能であり、これら任意成分は本発明の効果を損なわない範囲の配合量で配合することができる。

【0035】本発明の乳化組成物は、これらの成分を常法に従って処理することにより製造することができる。また、本発明の乳化組成物は、上述の様に任意成分として非イオン界面活性剤を含有することが可能であるが、非イオン界面活性剤を含有しない乳化系に適用することも可能であり、安全性の点から非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物とすることが好ましい。特に、本発明の乳化組成物が上記アルキル基を有する高分子を含有する場合には、該非イオン界面活性剤を含有しないでも安定性に優れる乳化系が出来るため、上記レゾルシノール誘導体および多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルに加えてアルキル基を有する高分子を含有させ、非イオン界面活性剤を含有させずに本発明の乳化組成物を製剤化することが特に好ましい。

【0036】さらに、通常知られている乳化系に於いては、安全性の高い乳化製剤では粘度が高くなり、以て、使用時ののびが重くなる傾向にあるが、本発明の乳化組成物のうちでもアルキル基を有する高分子を含有する場合には、8000c.s. (5°Cの条件下)以下の低粘度でも、安全性とともに安定性にも優れる製剤が出来るため、のびが良い使用性に優れた乳化組成物が得られる。この様な8000c.s. (5°Cの条件下)以下の低粘度で安全性とともに安定性にも優れる本発明の乳化組成物として、具体的には、組成物全量に対して約1～10重量%の油相成分と約90～99%の水相成分を含有し、さらに、上記レゾルシノール誘導体、多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルおよびアルキル基を有する高分子をそれぞれ上記好ましい含有量で含有する乳化組成物等が挙げられる。

#### 【0037】

【実施例】以下に実施例を挙げて、本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がかかる実施例にのみ限定を受けないことは言うまでもない。

【0038】<実施例1>下記表1に示す処方に従って、本発明の乳化組成物である化粧料1(クリーム)を作成した。即ち、イ、ロ、ハ、ニの各成分をそれぞれ80°Cに加熱し、イ成分にロ成分を加え混練りし、これにハ成分を加え希釈して、ニ成分を徐々に加え乳化し、攪

拌冷却してクリームを得た。

【0039】この化粧料1のグリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテルをグリセリン- $\alpha$ -モノステアリルエーテルに置換した比較例1のクリーム、水に置換した対照例1のクリームを上記同様にして製造し、上記化粧料1とともに美白効果を調べた。

【0040】即ち、人の前腕部2cm×2cmの部位4つに、予め求めておいたMED (Minimal Erythema Dose (最少紅斑量)) の0.5倍の紫外線 (光源: 東芝製SEランプ) を1日1回、3日間照射し、ターニングモデルを作成した。このターニングした4部位の1部位に本発明の化粧料1、1部位に比較例1のクリーム、1部位に対照例1のクリームを0.01ml/日で3週間連日投与し、残る1部位はなにもせず (無処置) 、着色の

程度の変化を最後の投与後24時間に観察した。観察基準は、無処置の部位に比べて、++: 非常に白い、+: 明らかに白い、±: 僅かに白い、-: 白くないの基準で観察・判定した。

【0041】結果は、対照例1と比較例1のクリームが±であるのに対し、本発明の化粧料1は+～++であった。これより、レゾルシノール誘導体を同じ含有量で含有する対照例や比較例に比べ、レゾルシノール誘導体とともに多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルを含有する本発明の化粧料はレゾルシノール誘導体の薬効に優れることが明らかである。

【0042】

【表1】

表1

成 分	配 合 量
<b>イ成分</b>	
70%マルチトース水溶液	5 重量部
グリセリン	5 重量部
1, 3-ブタンジオール	5 重量部
4-n-ブチルレゾルシノール	0.1 重量部
<b>ロ成分</b>	
グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテル	1 重量部
ジグリセリントリオレート	5 重量部
メチルパラベン	0.3 重量部
ブチルパラベン	0.1 重量部
<b>ハ成分</b>	
流動パラフィン	10 重量部
軽質イソパラフィン	20 重量部
<b>ニ成分</b>	
炭酸水素2ナトリウム	0.2 重量部
水	48.3 重量部

【0043】<実施例2>下記表2に示す処方に従って、本発明の乳化組成物である化粧料2 (乳液) を製造した。即ち、イ、ロの成分をそれぞれ80℃に加熱し、イ成分にロ成分を攪拌しながら徐々に加え乳化し、ホモジナイザーにて乳化粒子を均一化した後冷却して、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を得た。尚、参考例1として、ペムレンTR-2をカルボキシビニルボリマーに置換したものの製造を試みたが乳化できなかつた。又、グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテルをグリセリン- $\alpha$ -ステアリルエーテルに置換した比較例2の乳液を上記同様に製造したが、得られた乳液は室温で乳化後24時間以内に分離した。

【0044】また、化粧料2を乳化後24時間室温に放置してから、保存瓶に充填した後、次の各温度条件で保管し、保管開始後24時間における粘度を測定したところ、結果は、5℃; 4820、20℃; 2800、40℃; 2000 (単位は各c. s.) であった。又、化粧料2は50℃10日間の過酷条件でも安定であった。これより、本発明のレゾルシノール誘導体を含有する乳化組成物において、多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルとアルキル基を有する高分子とを組合せて用いることにより、非イオン界面活性剤を含有しない、低粘度の乳化組成物を安定して製剤できることが確認された。又、この化粧料2を上記と同様の美白効果の評価法

で評価したところ、結果は++であり、レゾルシノール誘導体と多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルに加えて、アルキル基を有する高分子を配合した乳化系を用いると、レゾルシノール誘導体の薬効が更に高ま

ることがわかった。

【0045】

【表2】

表2

成 分	配 合 量
イ成分	
ホホバアルコール	0.5重量部
セタノール	0.5重量部
グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテル	0.3重量部
ホホバ油	1.7重量部
メチルフェニルポリシロキサン	1重量部
ブチルパラベン	0.1重量部
4-n-ブチルレゾルシノール	0.1重量部
ロ成分	
1,3-ブタンジオール	8重量部
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体 (ペムレンTR-2)	0.2重量部
水酸化カリウム	0.1重量部
マルトリオース	0.2重量部
水	87.3重量部

【0046】<実施例3>下記表3に示す処方に従って、本発明の乳化組成物である化粧料3(乳液)を製造した。即ち、イ、ロの成分をそれぞれ80℃に加熱し、イ成分にロ成分を攪拌しながら徐々に加え乳化し、ホモジナイザーにて乳化粒子を均一化した後冷却して、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を得た。尚、参考例2として、ペムレンTR-2をカルボキシビニルポリマーに置換したものの製造を試みたが乳化できなかった。又、グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテルをグリセリン- $\alpha$ -ステアリルエーテルに置換した比較例3の乳液を上記同様に製造したが、得られた乳液は室温で乳化後24時間以内に分離した。

【0047】また、化粧料3を乳化後24時間室温に放

置してから、保存瓶に充填した後、次の各温度条件で保管し、保管開始後24時間における粘度を測定したところ、結果は、5℃；4800、20℃；2910、40℃；2000(単位は各c.s.)であった。又、化粧料3は50℃10日間の過酷条件でも安定であった。これより、本発明のレゾルシノール誘導体を含有する乳化組成物において、多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルとアルキル基を有する高分子とを組合せて用いることにより、非イオン界面活性剤を含有しない、低粘度の乳化組成物を安定して製剤できることが確認された。

【0048】

【表3】

表3

成 分	配 合 量
イ成分	
ホホバアルコール	0.5重量部
セタノール	0.5重量部
グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテル	0.5重量部
ホホバ油	1.7重量部
メチルフェニルポリシロキサン	1重量部
ブチルパラベン	0.1重量部
4-n-ブチルレゾルシノール	0.5重量部

## 口成分

1, 3-ブタンジオール	8 重量部
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体 (ペムレンTR-2)	0.2 重量部
水酸化カリウム	0.1 重量部
マルトリオース	0.2 重量部
水	86.7 重量部

【0049】<実施例4>下記表4に示す処方に従つて、本発明の乳化組成物である化粧料4（乳液）を製造した。即ち、イ、ロの成分をそれぞれ80°Cに加熱し、イ成分にロ成分を攪拌しながら徐々に加え乳化し、ホモジナイザーにて乳化粒子を均一化した後冷却して、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を得た。尚、参考例3として、ペムレンTR-2をカルボキシビニルポリマーに置換したものの製造を試みたが乳化できなかった。又、グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテルをグリセリン- $\alpha$ -ステアリルエーテルに置換した比較例4の乳液を上記同様にして製造したが、得られた乳液は室温で乳化後24時間以内に分離した。

【0050】また、化粧料4を乳化後24時間室温に放

置してから、保存瓶に充填した後、次の各温度条件で保管し、保管開始後24時間における粘度を測定したところ、20°C；1960（単位は各c. s.）であった。又、化粧料4は50°C 10日間の過酷条件でも安定であった。これより、本発明のレゾルシノール誘導体を含有する乳化組成物において、多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルとアルキル基を有する高分子とを組合せて用いることにより、非イオン界面活性剤を含有しない、低粘度の乳化組成物を安定して製剤できることが確認された。

【0051】

【表4】

表4

成 分	配 合 量
イ成分	
ホホバアルコール	0.5 重量部
セタノール	0.5 重量部
グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテル	0.5 重量部
ホホバ油	1.7 重量部
メチルフェニルポリシロキサン	1 重量部
ブチルパラベン	0.1 重量部
4- $n$ -ブチルレゾルシノール	1 重量部
ロ成分	
1, 3-ブタンジオール	8 重量部
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体 (ペムレンTR-2)	0.15 重量部
水酸化カリウム	0.05 重量部
マルトリオース	0.2 重量部
水	86.3 重量部

【0052】<実施例5>下記表5に示す処方に従つて、本発明の乳化組成物である化粧料5（乳液）を製造した。即ち、イ、ロの成分をそれぞれ80°Cに加熱し、イ成分にロ成分を攪拌しながら徐々に加え乳化し、ホモジナイザーにて乳化粒子を均一化した後、冷却して、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を得た。尚、参考例4として、ペムレンTR-1をカルボキシビニル

ポリマーに置換したものの製造を試みたが乳化できなかった。又、グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテルをグリセリン- $\alpha$ -ステアリルエーテルに置換した比較例5の乳液を上記同様に製造したが、得られた乳液は室温で乳化後24時間以内に分離した。

【0053】また、上記で得られた化粧料5を50°Cの過酷条件に10日間放置したが10日後も乳化状態に変

化はなく安定に保存されていた。これより、本発明のレゾルシノール誘導体を含有する乳化組成物において、多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルとアルキル基を有する高分子とを組合せて用いることにより、非

イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を安定して製剤できることが確認された。

【0054】

【表5】

表5

成 分	配 合 量
イ成分	
ホホバアルコール	0.5重量部
セタノール	0.5重量部
グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテル	0.3重量部
ホホバ油	1.7重量部
メチルフェニルポリシロキサン	1重量部
ブチルパラベン	0.1重量部
4-n-ブチルレゾルシノール	0.1重量部
ロ成分	
1, 3-ブタンジオール	8重量部
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体 (ペムレンTR-1)	0.2重量部
水酸化カリウム	0.1重量部
マルトリオース	0.2重量部
水	87.4重量部

【0055】<実施例6>下記表6に示す処方に従つて、本発明の乳化組成物である化粧料6(乳液)を製造した。即ち、イ、ロの成分をそれぞれ80°Cに加熱し、イ成分にロ成分を攪拌しながら徐々に加え乳化し、ホモジナイザーにて乳化粒子を均一化した後、冷却して、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を得た。尚、参考例5として、ペムレンTR-2をカルボキシビニルポリマーに置換したものの製造を試みたが乳化できなかった。又、グリセリン- $\beta$ -モノオレイルエーテルをグリセリン- $\alpha$ -ステアリルエーテルに置換した比較例6の乳液を上記同様にして製造したが、得られた乳液は室

温で乳化後24時間以内に分離した。

【0056】また、上記で得られた化粧料6を50°Cの過酷条件に10日間放置したが10日後も乳化状態に変化はなく安定に保存されていた。これより、本発明のレゾルシノール誘導体を含有する乳化組成物において、多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルとアルキル基を有する高分子とを組合せて用いることにより、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を安定して製剤できることが確認された。

【0057】

【表6】

表6

成 分	配 合 量
イ成分	
ホホバアルコール	0.5重量部
セタノール	0.5重量部
グリセリン- $\beta$ -モノオレイルエーテル	0.3重量部
ホホバ油	1.7重量部
メチルフェニルポリシロキサン	1重量部
ブチルパラベン	0.1重量部
4-n-ブチルレゾルシノール	0.1重量部
ロ成分	

1, 3-ブタンジオール	8 重量部
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体 (ペムレンTR-2)	0.2重量部
水酸化カリウム	0.1重量部
マルトリオース	0.2重量部
水	87.4重量部

【0058】<実施例7>下記表7に示す処方に従つて、本発明の乳化組成物である化粧料7（乳液）を製造した。即ち、イ、ロの成分をそれぞれ80°Cに加熱し、イ成分にロ成分を攪拌しながら徐々に加え乳化し、ホモジナイザーにて乳化粒子を均一化した後、冷却して、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を得た。尚、参考例6として、ペムレンTR-2をカルボキシビニルポリマーに置換したものの製造を試みたが乳化できなかつた。又、グリセリン- $\beta$ -モノオレイルエーテルをグリセリン- $\alpha$ -ステアリルエーテルに置換した比較例7の乳液を上記と同様にして製造したが、得られた乳液は

室温で乳化後24時間以内に分離した。

【0059】また、上記で得られた化粧料7を50°Cの過酷条件に10日間放置したが10日後も乳化状態に変化はなく安定に保存されていた。これより、本発明のレゾルシノール誘導体を含有する乳化組成物において、多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルとアルキル基を有する高分子とを組合せて用いることにより、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を安定して製剤できることが確認された。

【0060】

【表7】

表7

成 分	配 合 量
<b>イ成分</b>	
ホホバアルコール	0.5重量部
セタノール	0.5重量部
グリセリン- $\beta$ -モノオレイルエーテル	0.3重量部
ホホバ油	1.7重量部
メチルフェニルポリシロキサン	1 重量部
ブチルパラベン	0.1重量部
2-n-ブチルレゾルシノール	0.1重量部
<b>ロ成分</b>	
1, 3-ブタンジオール	8 重量部
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体 (ペムレンTR-2)	0.2重量部
水酸化カリウム	0.1重量部
マルトリオース	0.2重量部
水	87.4重量部

【0061】<実施例8>下記表8に示す処方に従つて、本発明の乳化組成物である化粧料8（乳液）を製造した。即ち、イ、ロの成分をそれぞれ80°Cに加熱し、イ成分にロ成分を攪拌しながら徐々に加え乳化し、ホモジナイザーにて乳化粒子を均一化した後、冷却して、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を得た。尚、参考例7として、ペムレンTR-2をカルボキシビニルポリマーに置換したものの製造を試みたが乳化できなかつた。又、グリセリン- $\alpha$ 、 $\beta$ -ジオレイルエーテルをグリセリン- $\alpha$ -ステアリルエーテルに置換した比較例8の乳液を上記と同様に製造したが、得られた乳液は室

温で乳化後24時間以内に分離した。

【0062】また、上記で得られた化粧料8を50°Cの過酷条件に10日間放置したが10日後も乳化状態に変化はなく安定に保存されていた。これより、本発明のレゾルシノール誘導体を含有する乳化組成物において、多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルとアルキル基を有する高分子とを組合せて用いることにより、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を安定して製剤できることが確認された。

【0063】

【表8】

表8

成 分	配 合 量
<b>イ成分</b>	
ホホバアルコール	0.5重量部
セタノール	0.5重量部
グリセリン- $\alpha$ , $\beta$ -ジオレイルエーテル	0.3重量部
ホホバ油	1.7重量部
メチルフェニルポリシロキサン	1重量部
ブチルパラベン	0.1重量部
4-n-ブチルレゾルシノール	0.1重量部
<b>ロ成分</b>	
1, 3-ブタンジオール	8重量部
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体 (ペムレンTR-2)	0.2重量部
水酸化カリウム	0.1重量部
マルトリオース	0.2重量部
水	87.3重量部

【0064】<実施例9>下記表9に示す処方に従つて、本発明の乳化組成物である化粧料9（乳液）を製造した。即ち、イ、ロの成分をそれぞれ80°Cに加熱し、イ成分にロ成分を攪拌しながら徐々に加え乳化し、ホモジナイザーにて乳化粒子を均一化した後、冷却して、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を得た。尚、参考例8として、ペムレンTR-2をカルボキシビニルポリマーに置換したものの製造を試みたが乳化できなかった。又、ジエチレングリコールモノオレイルエーテルをグリセリン- $\alpha$ -ステアリルエーテルに置換した比較例9の乳液を製造したが、得られた乳液は室温で乳化後

24時間以内に分離した。

【0065】また、上記で得られた化粧料9を50°Cの過酷条件に10日間放置したが10日後も乳化状態に変化はなく安定に保存されていた。これより、本発明のレゾルシノール誘導体を含有する乳化組成物において、多価アルコールの不飽和高級アルコールエーテルとアルキル基を有する高分子とを組合せて用いることにより、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を安定して製剤できることが確認された。

【0066】

【表9】

表9

成 分	配 合 量
<b>イ成分</b>	
ホホバアルコール	0.5重量部
セタノール	0.5重量部
ジエチレングリコールモノオレイルエーテル	0.3重量部
ホホバ油	1.7重量部
メチルフェニルポリシロキサン	1重量部
ブチルパラベン	0.1重量部
4-n-ブチルレゾルシノール	0.1重量部
<b>ロ成分</b>	
1, 3-ブタンジオール	8重量部
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体 (ペムレンTR-2)	0.2重量部
水酸化カリウム	0.1重量部

マルトリオース  
水0.2重量部  
87.3重量部

【0067】<実施例10>上記実施例2~9で得られた化粧料2~9について、専門パネラーが5°Cにおける使用性を調べた。使用性の評価項目は、のびの良さ、密着感、肌なじみの良さであった。これらの評価基準は++:大変良い、+:良い、±:やや良い、-:悪いであ

った。結果を表10に示す。これより、本発明の化粧料は、低温度下であっても粘度が低いため、大変使用性が良いことがわかる。

【0068】

【表10】

表10

サンプル	のびの良さ	密着感	肌なじみの良さ
化粧料2	++	++	++
化粧料3	++	++	++
化粧料4	++	++	++
化粧料5	++	++	++
化粧料6	++	++	++
化粧料7	++	++	++
化粧料8	++	++	++
化粧料9	++	++	++

【0069】<実施例11>上記実施例2~9で得られた化粧料2~9について、モルモット損傷皮膚モデル(1群5匹)を用いて安全性を調べた。モルモットは背部を剃毛した後、ガムテープストリッピングを行い、上記化粧料2~9の48時間クローズパッチを行った。パッチ除去後、皮膚反応を、++:浮腫を伴う反応、+:明らかな紅斑を伴う反応、±:僅かな紅斑を伴う反応、-:無反応、のいわゆるドレーズの基準に従って評価した。結果は、何れの化粧料をクローズドパッチされた何れの動物とも無反応(-)であり、本発明の化粧料の安全性が高いことが証明された。

【0070】<実施例12>下記表11に示す処方に従って、本発明の乳化組成物である抗炎症用の皮膚外用医薬1(乳液)を製造した。即ち、イ、ロの成分をそれぞ

れ80°Cに加熱し、イ成分にロ成分を攪拌しながら徐々に加え乳化し、ホモジナイザーにて乳化粒子を均一化した後冷却して、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を得た。得られた皮膚外用医薬1は、のびが大変良い上、皮膚上からの脱離が少ないので、優れた皮膚外用基剤を用いていることがわかる。

【0071】また、上記皮膚外用医薬1を抗炎症剤を使用する損傷皮膚に投与したところ、投与による好ましくない物理的刺激が抑制されることが確認された。さらに、皮膚外用医薬1は、レゾルシノール誘導体の抗菌作用により、微生物に対しても安定であった。

【0072】

【表11】

表11

成 分	配 合 量
イ成分	
ホホバアルコール	0.5重量部
セタノール	0.5重量部
グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテル	0.3重量部
ホホバ油	1.7重量部
メチルフェニルポリシロキサン	1重量部
4-n-ブチルレゾルシノール	0.1重量部

## スプロフェン

## 1 重量部

## 口成分

1, 3-ブタンジオール	8 重量部
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体 (ペムレンTR-2)	0.2 重量部
水酸化カリウム	0.1 重量部
マルトリオース	0.2 重量部
水	86.4 重量部

【0073】<実施例13>下記表12に示す処方に従って、本発明の乳化組成物である抗真菌用の皮膚外用医薬2(乳液)を製造した。即ち、イ、ロの成分をそれぞれ80℃に加熱し、イ成分にロ成分を攪拌しながら徐々に加え乳化し、ホモジナイザーにて乳化粒子を均一化した後冷却して、非イオン界面活性剤を含有しない乳化組成物を得た。得られた皮膚外用医薬2は、のびが大変良い上、皮膚上からの脱離が少ないので、優れた皮膚外用

基剤を用いていることがわかる。

【0074】また、上記皮膚外用医薬2を、抗真菌剤を使用するビランした皮膚に投与したところ、投与による好ましくない物理的刺激が抑制されることが確認された。更に、レゾルシノール誘導体の作用によりビラン回復後の皮膚に色素沈着は見られなかった。

【0075】

【表12】

表12

成 分	配 合 量
<b>イ成分</b>	
ホホバアルコール	0.5 重量部
セタノール	0.5 重量部
グリセリン- $\alpha$ -モノオレイルエーテル	0.3 重量部
ホホバ油	1.7 重量部
メチルフェニルポリシロキサン	1 重量部
ブチルパラベン	0.1 重量部
テルビナフィン	1 重量部
4-n-ブチルレゾルシノール	0.1 重量部
<b>ロ成分</b>	
1, 3-ブタンジオール	8 重量部
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体 (ペムレンTR-2)	0.2 重量部
水酸化カリウム	0.1 重量部
マルトリオース	0.2 重量部
水	86.3 重量部

【0076】

【発明の効果】本発明によれば、レゾルシノール誘導体を含有する化粧料や皮膚外用医薬品等の乳化組成物にお

いて、レゾルシノール誘導体の薬効を高めながら、さらに充分な安全性と製剤安定性が確保された乳化組成物を提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

A 61 K 31/05  
47/10

識別記号

F I

A 61 K 31/05  
47/10

マークド (参考)

	47/32	47/32
// B 0 1 F	17/42	B 0 1 F 17/42
	17/52	17/52
B 0 1 J	13/00	B 0 1 J 13/00
		A

(72)発明者	福田 泰博 神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地 1 ボーラ化成工業株式会社横浜研究所内	F ターム(参考) 4C076 AA16 BB31 CC05 CC31 DD30 DD37 DD38 DD39Q DD43 DD67 EE09 EE12 EE27 EE48 EE53 FF63 FF67
(72)発明者	鳥原 正浩 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2番28号 株 式会社クラレ内	4C083 AA122 AB032 AB282 AC022 AC072 AC082 AC122 AC171 AC172 AC422 AC471 AC472 AC482 AD091 AD092 AD111 AD152 AD212 CC05 DD31 EE16
(72)発明者	玉井 洋進 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2番28号 株 式会社クラレ内	4C206 AA02 CA19 MA02 MA03 MA05 MA41 MA83 NA06 ZA89 ZB35 4D077 AA04 AA09 AB11 AB12 AC01 BA07 CA03 CA13 DC02Y DC04Y DC13Y DC15Z DC16Z DC17Z DC20Y DC24Y DC36Z DD03Y DD09Y DD10Y DD17Y DD17Z DD18Y DD18Z DE02Y DE09Y DE10Y 4G065 AB02Y AB09X AB38X BA13 BA14 CA02 CA20 DA02